FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N° 302

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

François STRADY

né le 1er Décembre 1931 à Charleville (Ardennes)

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU PHENYLPROPIONATE DE NOR-ANDROSTENOLONE COMME THERAPEUTIQUE ANABOLISANTE DANS LE TRAITEMENT DES BRULES GRAVES

Président : M. J. BAUMANN, Professeur.

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V[e]

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962 — N° —

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

François STRADY

né le 1er Décembre 1931 à Charleville (Ardennes)

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU PHENYLPROPIONATE DE NOR-ANDROSTENOLONE COMME THERAPEUTIQUE ANABOLISANTE DANS LE TRAITEMENT DES BRULES GRAVES

Président : M. J. BAUMANN, Professeur.

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V[e]

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillain (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . Léon BINET.
Membre de l'Institut

ASSESSEUR. . . . . Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.)
» » (Prof[r] à titre personnel)	ETTORI (J.)
» » (Prof[r] à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
» » (Prof[r] à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	N.
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales — Pitié	CORDIER (G.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales — Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
Cliniques chirurgicales — Tenon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	N.
Cliniques médicales — Boucicaut	LENÈGRE (J.)
Cliniques médicales — Broussais	SOULIÉ (P.)
Cliniques médicales — Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales — Cochin	BROUET (G.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — St-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	N.
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	N.
Embryologie	GIROUD (A.)
» (Prof[r] à titre personnel)	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Histologie	VERNE (J.)

	MM.
ène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
ène et médecine préventive	JOANNON (P.)
» » (Profr à titre personnel)	DEPARIS (M.)
cine du Travail	DESOILLE (H.)
cine légale	PIÉDELIÈVRE (R.)
obiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
sitologie	GALLIARD (H.)
» (Profr à titre personnel)	BRUMPT (L. C.)
ologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
» » (Profr à titre personnel)	LAURENCE (G.)
ologie exotique	LAVIER (G.)
ologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
ologie médicale	MILLIEZ (P.)
ologie respiratoire	TURIAF (F.)
ologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
macologie	CHEYMOL (J.)
» (Profr à titre personnel)	LÉVY (Mlle J.)
iologie	BINET (L.)
» (Profr à titre personnel)	BARGETON (D.)
» (» »)	PARROT (J)
iologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
ique médicale	DOGNON (A.)
» » (Profr à titre personnel)	DJOURNO (A.)
ologie médicale	DESGREZ (H.)
nique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	LÉGER (L.)
apeutique	CONTE (M.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
omie	CABROL (C.)
	COUINAUD (C.)
	OLIVIER (G.)
omie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch.
	BUSSER (F.)
	GOUYGOU (Ch.)
	ORCEL (L.)
	PAILLAS (J.)
thésiologie	VOURC'H (G.)
riologie	BARBIER (P.)
	CHRISTOL (D.)
	TOURNIER (P.)
imie médicale	DESGREZ (P.), pr. s. ch.
	POLONOSKI (J.), m. conf.
e appliquée à l'Education ique et aux Sports	PLAS (F.)
nologie	DENOIX (P.)
	MATHE (G.)
ato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
ro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
atologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
	DAUSSET (J.)
logie	COUJARD (R.) pr. s. ch.
	MAROIS (M.)
	RACADOT (J.)
ologie	CORNET (A).
ène	BOYER (J.), pr. s. ch.
	CORRE-HURST (Mme L.)
ties infectieuses	BASTIN (R.)
	DUPONT (V.)
cine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch.
	HADENGUE (A.)
	FOURNIER (E.)
	GUENIOT (M.)
cine du travail	ALBAHARY (C.)
logie	LHERMITTE (F.)
trique	GRANJON (A.)
	HERVET (E.)
	LE LORIER (G.)
	MORIN (P.)
	MUSSET (R.)
	ROBEY (M.)
	THOYER-ROZAT (J.)

	MM.
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.)
	SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.)
	RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
Parasitologie	GHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.)
	BINET (J.-P.)
	CAUCHOIX (J.)
	CHATELIN (C.-L.)
	DUBOST (Ch.)
	DUBOST (Cl.)
	FAUREL (J.)
	FLABEAU (F.)
	GERMAIN (A.)
	LOYGUE (J.)
	MERCADIER
	PERROTIN (J.)
	ROBERT (H.)
	THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J.)
	HARTMANN (L.)
	LŒPER (J.)
	MAURICE (J.)
	RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M)
	BOUR (H.)
	BOUVIER (J.)
	BOUVRAIN (Y.)
	BRICAIRE (H.)
	BRISSAUD (H.)
	BROCARD (H.)
	BUGE (A.)
	CASTAIGNE (P.), m. conf.
	CATINAT (J.)
	CONTAMIN (F.)
	COURY (C.)
	FREZAL (J.)
	HOUSSET (E.)
	LAROCHE (Cl.)
	LESOBRE (R.)
	MACREZ (C.)
	NICK (J.)
	PEQUIGNOT (H.) pr. s. ch.
	ROYER (P.)
	WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.), MANDE (R.), MOZZICONACCI (P.), POLONOVSKI (C.), ROSSIER (A.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.), LECHAT (P.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch., KELLERSHOHN

	MM.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉNE (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNÉA (P.), CHAPUT (Mme A.), m.c. agr., GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.), LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.), AMELINE (A), pr. s. ch., HUGUIER (J.), OLIVIER (C.), PADOVANI (P.), POILLEUX (F.), ROUX (M.), VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	DOMART (A.), PERRAULT (M.), RAMBERT (P.), THIEFFRY (S.)

	MM.
Clinique obstétricale	GRASSET (J.), MAYER (M.), RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.), OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)
Médecine légale	GAULTIER

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.), LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . M. LENA (J.)
Secrétaires . . . . . Mme BEURLAND (H.), Mlle CHAINTREUIL (G.), Mme ROCHE (L.)

Conservateur en Chef . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur . . . . . Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considerées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mon Grand-Père.

A mon père et à ma mère,

En gage de reconnaissance et de tendre affection.

A Mon frère, le Docteur MAX STRADY,

A son épouse et à son fils.

A tous mes amis.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523704_0070

A Monsieur le Professeur J. BAUMAN

Professeur d'Anesthésiologie
à la Faculté de Médecine de
Paris

Nous lui témoignons toute notre reconnaissance pour le grand honneur qu'il nous a fait d'accepter la présidence de cette thèse.

Au Médecin Lieutenant-Colonel,

GEORGES PESSEREAU,

Professeur Agrégé du Val de Grâce,
Médecin Chef du service des brûlés de
l'hôpital militaire PERCY à Clamart,

qui a proposé et permis
ce travail.

Au Médecin Commandant JEAN VIGNE

Professeur Agrégé du Val de Grâce

Nous lui exprimons nos plus vifs remerciements pour les conseils qu'il nous a donnés au cours de l'élaboration de cette thèse.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU PHENYLPROPIONATE DE NOR-ANDROSTENOLONE COMME THERAPEUTIQUE ANABOLISANTE DANS LE TRAITEMENT DES BRULES GRAVES

I N T R O D U C T I O N

- L'action anabolisante de la testostérone et de ses dérivés est connue depuis l'expérimentation animale de KOCHAKIAN en 1935.

- Mais l'application thérapeutique de cette intéressante propriété était restée limitée, en raison de l'action virilisante importante qui l'accompagne aux doses efficaces.

- Le Phénylpropionate de 19 nor-androsténolone résoud cet inconvénient. A dose thérapeutique, son action hormonale est négligeable pour une action anabolisante importante.

- De nombreux travaux furent publiés, relatant l'utilisation de ce produit, particulièrement chez les malades qui se trouvent dans une phase catabolique, chez les dénutris qui présentent un bilan azoté négatif.

- Une seule publication fut faite jusqu'à ce jour relatant l'utilisation d'un dérivé de la testostérone, comme anabolisant dans le traitement des grands dénutris que sont les brûlés graves.

- Nous nous proposons d'étudier l'action du P.P.N.A., comme anabolisant chez les brûlés graves, en appoint au régime hyperprotidique, d'après 17 Observations de malades traités dans le service des brûlés du Lt. Colonel PESSEREAU, (Professeur Agrégé du Val de Grâce) à l'Hôpital militaire PERCY à CLAMART.

H I S T O R I Q U E

- En 1935, KOCHAKIAN et ses Collaborateurs montrent que la testostérone et ses dérivés, n'agissent pas seulement comme hormone mâle, mais qu'ils influencent le métabolisme de l'azote par un effet d'épargne protéique. Il injecte à un chien de l'extrait d'urine d'homme, et par l'étude du bilan azoté observe une rétention d'azote.

  L'année suivante, il refait la même expérience en utilisant la testostérone et ses dérivés et obtient les mêmes résultats.

- En 1948, QUERIDO, Professeur d'Endocrinologie à l'Université de LEYDE, écrit dans un article intitulé : * Importance des substances androgènes pour le métabolisme des protéines; conséquences thérapeutiques* (31) : "Il suffit d'avoir observé par soi-même cet effet miraculeux: augmentation pondérale, développement musculaire, augmentation de la sensation générale de bien être". (42), (34), (23), (22), (21), (8).

- Mais la testostérone et ses dérivés à action prolongée : phénylacétate (30), cyclopentylpropionate (5), phénylpropionate (20), présentaient de graves inconvénients : à dose thérapeutique anabolisante, leur action se doublait d'une action hormonale importante, gênante et indésirable, particulièrement chez les femmes, les enfants et les vieillards; ce qui limita beaucoup leur utilisation. Le mélange androgène oeoestrogène ne diminuait qu'en partie ces effets et nécessitait des doses considérables. Le traitement par les dérivés stéroïdes donnait lieu

en outre, à une rétention d'eau et de sel.

- Les recherches s'orientèrent alors vers des stéroïdes possédant des propriétés anabolisantes marquées et exempts d'effet virilisant.

Un premier pas dans ces recherches fut la découverte du méthylandrostènediol et des dérivés de l'androstane. Quoique loin d'être très anabolisants ou complètement dépourvus d'effets masculinisants, ces produits apportaient la preuve, qu'une légère modification de la formule chimique de la testostérone pouvait dissocier les deux effets et exalter l'effet anabolisant au détriment de l'action hormonale.

Mais ces substances devaient être prises journellement et les recherches s'orientèrent vers des stéroïdes à action prolongée. On étudia alors les nor dérivés de la testostérone (2), (17).

OVERBEEK et DE VISSER choisirent l'ester phényl propionique de la nortestostérone, qui se dissout dans l'huile, se prête à l'administration intra-musculaire et possède une action prolongée (3 semaines dans l'expérience animale). Surtout,cette substance possédait plus que tout autre les qualités cherchées : une action anabolisante intéressante pour une action virilisante négligeable à dose thérapeutique.

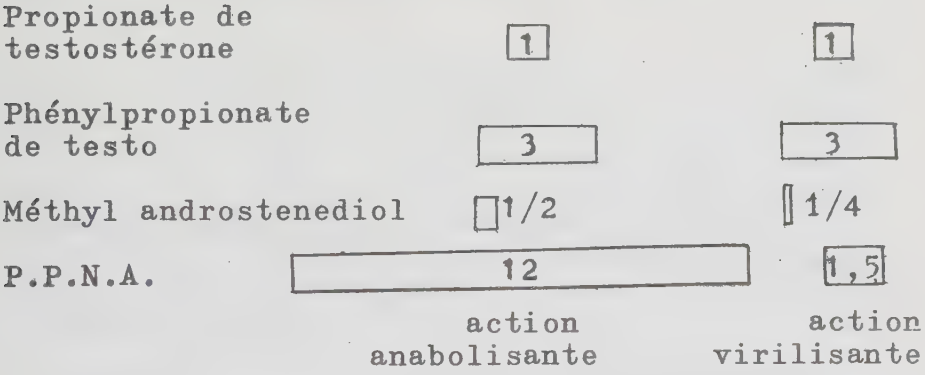
A C T I O N A N A B O L I S A N T E

A C T I O N V I R I L I S A N T E

OVERBEEK et DE VISSER ont étudié ces deux effets chez le rat castré (29).

L'action anabolisante est mesurée par l'augmentation du poids du releveur de l'anus, et l'action virilisante par l'augmentation du poids de vésicules seminales.

(Test de HERSHBERGER), (18).



Selon ces expériences le P.P.N.A. possède une action anabolisante 12 fois supérieure à celle du propionate de testostérone, pour une action virilisante de 1,5 fois supérieure seulement. A effet virilisant égal, l'effet anabolisant est donc 8 fois supérieur. Le P.P.N.A. possède donc un rapport très favorable entre ses deux effets : à faible dose, et pour effet virilisant négligeable, son effet anabolisant est puissant.

C H I M I E D U P . P . N . A .

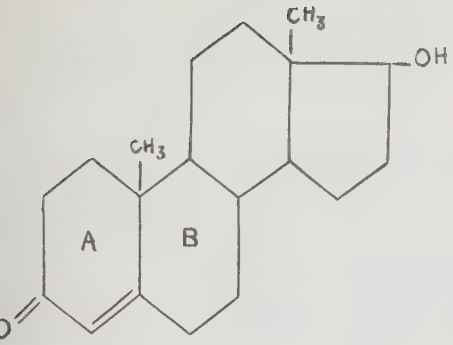
Le P.P.N.A. appartient au groupe des 19-nor-stéroïdes.

Les 19 nor-stéroïdes se distinguent de la testostérone par l'absence du groupe CH3 qui contient l'atome C19 en C10, entre les cycles carboniques A et B. Le groupe méthyl CH3 est remplacé par un hydrogène.

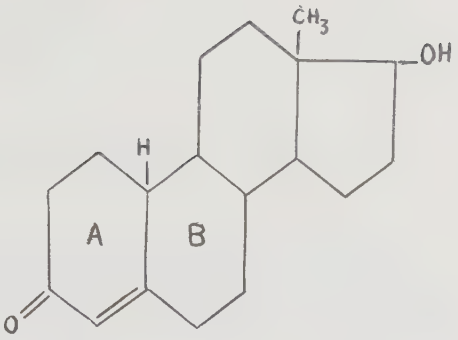
La testostérone dérivant elle-même de l'androstane, ces dérivés peuvent être considérés comme des dérivés du nor-androstane.

Ils sont étroitement apparentés aux oestrogènes - (tels que l'oestradiol) qui possèdent également un squelette stéroïde sans groupe CH3 en C 10 (ceux-ci ont en outre trois doubles liaisons dans le premier cycle) et dans la pratique les 19-nor-stéroïdes s'obtiennent à partir de l'oestradiol. On a dit qu'ils occupaient une position intermédiaire entre l'hormone mâle et l'hormone féminine.

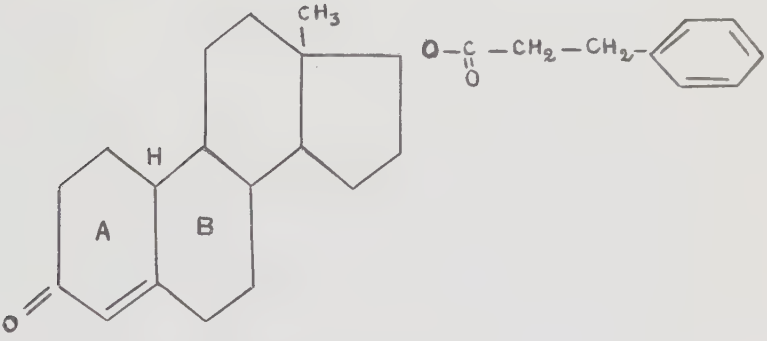
Le phényl propionate de nor-testostérone, ou de nor-androsténolone (ou nandrolone chez les anglo-saxons) est désigné chimiquement sous le nom de 19-nor-delta-4-androstène-17-beta-ol-3-one-17-phénylpropionate.



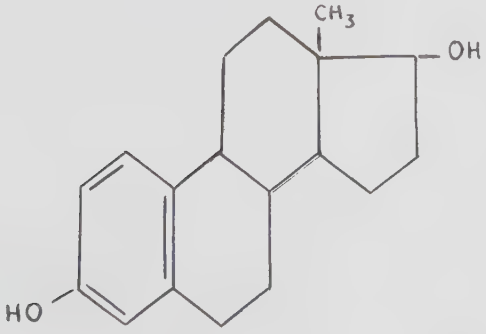
- Testostérone
- Androsténolone
- 4 androstène-17ol-3one



- Nor testostérone
- Nor androsténolone
- 19 nor-4 androstène-17ol-3one.



- Phénylpropionate de nor testostérone
  nor androsténolone (norandrolone)
  19-nor-4 androstène-phénylpropionate.



OESTRADIOL

Le préfixe NOR est utilisé en terminologie chimique pour désigner des substances dans lesquelles de l'hydrogène a été substitué à un groupe méthyl.

Travaux de MATTHIESEN et FOSTER 1868, sur l'acide opianique:

(l'acide opianique possède deux groupes méthyles, le composé entièrement déméthylé fut nommé : NORmal-opianic-acid;

- le dérivé a 1 groupe méthyle : méthyl-nor-opianic-acid).

M O D E D ' A C T I O N

Le mécanisme exact de l'anabolisme protidique nous échappe, nous ne pouvons que constater son existence par ses manifestations biologiques et particulièrement par l'étude du bilan azoté.

De nombreux auteurs ont observé qu'un bilan azoté devenait rapidement positif chez les malades soumis à la thérapeutique anabolisante (4), (18), (25), (29), (28), (40) VAN WAYJEN (41) rapporte les recherches sur l'action du P.P.N.A. faites à l'aide de l'étude de bilan sur des sujets volontaires hospitalisés (Exposé à la XXVIIIème Assemblée Annuelle de la Société Suisse de Médecine Interne ZERMATT du 10 au 12 Juin 1960). Tous ces travaux permettent de conclure que les protéines absorbées sont retenues en plus grande quantité (19).

Sur les protéines sériques, en présence d'hypoprothrombinémie les auteurs ont observé un changement favorable, qui se traduit par une augmentation de la fraction albumine et une normalisation du rapport albumine/globuline (1), (11), (21), (35), (39), (40).

Le P.P.N.A. freine l'uréogénèse,quatre publications décrivent ses heureux effets dans des cas d'urémie (9), (35), (36), (37), (4).

Il provoque, sous un régime protidique constant, une baisse de l'excrétion urinaire (ALBEAUX-FERNET et coll), (1).

Enfin, l'augmentation du poids des malades traités qui va de pair avec la rétention des protéines, semble bien montrer qu'il s'agit d'un accroissement de l'anabolisme protidique au niveau des tissus (19), (24), (26), (39), (27), (38), (35). L'augmentation de la masse musculaire fut d'ailleurs appréciée par l'étude des protéines musculaires sur l'animal (BLASIUS) (3) et chez l'homme (RITTER) (2), (32), (43).

D'autres auteurs ont montré que le P.P.N.A. contrairement à la testostérone, n'exerce presque jamais d'influences défavorables sur le métabolisme du sel et de l'eau (1), (7), (10), (15), (19), (39).

I N D I C A T I O N S

(Utilisation en Réanimations)

De nombreux travaux furent publiés relatifs aux indications variées du P.P.N.A.

VAN WAYJEN (41) les résument ainsi : il pense que ce traitement est indiqué : "chez tous les malades qui présentent des signes, soit d'une formation insuffisante, soit d'une dégradation exagérée des tissus musculaires ou osseux, et chez qui le bilan de l'azote et du calcium sont négatifs.

Chez les malades qui se trouvent dans une phase catabolique, surtout dans les cas où il est difficile d'augmenter suffisamment l'absorption de nourriture, l'administration d'une hormone anabolisante est à envisager en raison de son action d'épargne protéique. Chez d'autres malades la stimulation de l'appétit en cours de traitement peut améliorer l'état nutritif.

L'euphorie est un avantage passager mais parfois important".

(Action anabolique des hormones androgènes et des stéroïdes voisins).

(Ned. T. Geneesk. 103, 2635 (1959).

En réanimation, pour prévenir le choc opératoire et pour traiter la maladie post-opératoire, HARTENBACH (12), (13), (14), en même temps que l'administration d'A.C.T.H. et de protéines, préconise le P.P.N.A. pour stabiliser le métabolisme minéral et protidique.

Il jouerait en outre un effet protecteur contre l'effet catabolisant sur les protéines, des hormones surrénaliennes (NOVAKOWSKI et PARADA) (BROCHNER - MORTENSEN), (4), (28).

HARTENBACH publie le résultat d'observations faites sur 1.300 cas, ayant reçu un tel traitement hormonal pré et post-opératoire et conclut :

" L'utilité que présente le P.P.N.A. nous a été clairement prouvée chez les carcinomateux, ainsi que dans toutes les autres affections graves, et cela, tant en cas de traitement préopératoire, que lorsqu'il s'agit d'aider le malade à surmonter le traumatisme opératoire, et d'accéder le processus de convalescence après l'intervention".

" Indication d'un traitement hormonal pré et postopératoire", (13).

C H E Z L E S B R U L E S

L'indication du P.P.N.A. chez les brûlés graves semble logique.

Dès que la période de choc est surmontée (au 2ème ou 3ème jour), le brûlé entre dans une période de désordres biologiques, dominés par un hypercatabolisme protidique: son bilan azoté devient négatif.

La perte importante de tissus nobles, peau, sang, plasma; la sérosité qui s'écoule des plaies qui fuit vers les espaces intersticiels lésionnels, réalise une importante perte de protéines plasmatiques et tissulaires.

L'hyperactivité surrénalienne accélère encore le catabolisme.

L'urée sanguine s'élève parfois, mais c'est surtout l'augmentation accrue de l'urée urinaire qui traduit cette destruction protidique.

A cette période, l'anorexie est totale et les possibilités de la thérapeutique de substitution sont limitées, le sujet se décompense et s'oriente vers un état de dénutrition plus ou moins grave.

D'après les travaux cités plus haut, tous ces désordres sont autant d'indication d'un traitement par le P.P.N.A.

Une seule publication jusqu'à ce jour rapporte les résultats d'une telle indication. Il s'a-

gissait d'un autre nor-dérivé : le Noerethandrolone, qui fut utilisé dans le traitement de 33 enfants victimes de brûlures graves lors de l'incendie de N.D. des Anges de Chicago. Les résultats furent publiés dans :

" The Journal of International College of Surgeons' Vol. 32, N° 4, p. 359-368 Genève, Oct. 1959.

" ... Bien qu'aucune publication de son administration à des brûlés n'ait encore été faite, on a montré dans plusieurs études que le Norethandrolone, activait la cicatrisation d'autres types de blessures. Dans cette étude on a confirmé sa valeur pour les brûlures étendues.

Il provoque un gain de poids chez tous les malades traités pendant 3 ou 4 semaines et semble provoquer un sentiment de bien être. De plus, bien qu'il n'ait pas été possible de le prouver, par un test objectif, nous avons eu l'impression que la cicatrisation des brûlures chez les malades traités par le Norethandrolone, apparaissait plus rapidement que chez les deux malades qui n'en avaient pas reçu. Ces deux malades restèrent à l'hôpital 2 semaines de plus que le séjour moyen des autres malades".

Et ils se résument ainsi "... des régimes riches en protides, en vitamines et en sels minéraux ont été prescrits, et on a constaté une augmentation de l'appétit et du poids grâce à l'administration d'un nouveau stéroïde anabolisant. Ce produit semble avoir également accéléré et favorisé la cicatrisation des plaies et la prise des greffes cutanées".

Au moment où nous allons imprimer cette thèse, nous apprenons la parution d'un autre article faisant allusion à l'emploi des anabolisants de synthèse chez les brûlés (ORGABOLIN).

Il rapporte l'observation de 12 brûlés graves dans l'incendie d'un tramway provoqué par la chute d'un avion sur la ville de MUNICH (17 Décembre 1960).

L'auteur déclare :

" Après administration d'hormone anabolisante, avec une posologie initiale de 10 à 20 mg et une posologie d'entretien de 6 mg per os pendant 4 à 8 semaines, nous avons observé un changement impressionnant du cours de la maladie.

La substitution protéinique chez le brûlé mérite notre attention spéciale et continuelle; à notre avis, elle est le point essentiel du traitement par une regularisation du métabolisme protéinique. On réussit à éviter les graves complications et à prévenir les infections et les décès qui peuvent se produire plus tard et qui sont tant redoutés".

- W. HARTENBACH et H. BORST : "Premiers secours et traitement général dans le cas de brûlés graves".

MUNCHEN MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT, 1961, n° 35, p. 1653 - 1660.

1 7 O B S E R V A T I O N S

Notre travail porte sur 17 malades traités dans le Service des brûlés de l'Hôpital Militaire Percy à Clamart.

L'étendue des brûlures allait de 62 à 10 % se répartissant ainsi : 9 sujets brûlés à plus de 40 % dont 2 à plus de 60 %, 8 avaient 10 à 20 % de surface brûlée, mais présentaient des blessures associées qui en faisaient des traumatisés graves.

Tous présentaient une part importante de brûlure au 2ème et au 3ème degré.

Le déchocage des premiers jours était assuré par l'emploi proportionnel de sang, d'albumine humaine, de liquides macro-moléculaires : oxypolygélatine et de sérum glucosé hypertonique.

Les quantités perfusées n'étaient pas décidées par l'application systématique d'une règle rigide, mais adaptées à chaque malade en fonction de sa tension artérielle, de sa diurèse, des bilans électrolytiques, débutées selon des règles où entrent en compte non seulement la superficie de la brûlure, mais encore sa profondeur.

Les surinfections étaient combattues par les antibiotiques dont le choix était décidé d'après les antibiogrammes.

Les greffes étaient pratiquées dès que les sujets étaient jugés réceptifs, c'est à dire lorsque l'état général devenait satisfaisant,

et lorsque localement le socle détergé était viable.

Nous avons d'abord pensé que le P.P.N.A. contribuerait à enrayer ces phénomènes d'hypercatabolisme azoté qui s'installent inéluctablement dès que la période de choc des premiers jours est surmontée.

A la thérapeutique de substitution protidique qui est alors pratiquée, nous avons chez un de nos malades ajouté des injections de P.P.N.A. à raison de 25 mg deux fois par semaine.

Il s'agissait de CRA... Robert, 23 ans, brûlé à 45 % par de l'acide sulfurique répandu lors d'un accident de camion.

Après un mois de traitement classique, malgré l'apport protéique par V.I. (son état d'anorexie totale s'opposait à tout apport sérieux par voie digestive) il se trouvait dans un état d'extrême cachexie.

Il reçut en tout 8 injections de P.P.N.A., on nota une amélioration certaine dans le domaine psychique qui permit d'augmenter un peu les apports par voie digestive, mais les désordres biologiques continuèrent à suivre leur cours inéluctable et la courbe de poids continua à descendre.

Trois semaines plus tard (il avait alors perdu 18 kilos) dans le courant d'une nuit, il manifesta le retour de son appétit, il réveilla l'infirmière de garde et réclama à manger.

Selon nous, c'est là le signe clinique essentiel, retrouvé chez la plupart de nos brûlés, qui indique la fin de la période d'anabolisme, le début de la restauration tissulaire et biologique.

En appoint au régime hyperprotidique qui fut alors administré plus facilement per os, nous

avons repris les injections de P.P.N.A.

Nous avons constaté une amélioration rapide de l'état général, l'appétit persista et semblait renforcé ce qui simplifiait la tâche de la diététicienne, et nous assistâmes à une reprise de poids d'une rapidité inacoutumée (en un mois il avait repris 7 kilos); comparativement à des malades similaires, il put quitter l'hôpital et partir en convalescence plus tôt qu'à l'accoutumée.

Désormais chez les autres brûlés, le traitement au P.P.N.A. fut donc commencé dès l'apparition de ce signe clinique qui indique la fin de la période où le catabolisme prédomine, c'est à dire lorsque le malade manifeste spontanément son appétit; cette date varie avec chaque sujet et s'étage de 7 à 4 semaines après la date de la brûlure dans les cas cités (pour l'un d'eux, brûlé à 60 % ce fut 17 semaines après la brûlure).

Certains présentaient alors une perte de poids impressionnante par rapport à leur poids d'origine. Cette perte variait de 29 à 3 kilos (6 avaient perdu plus de 15 kilos et 5 plus de 10 kgs).

Le P.P.N.A. fut administré par voie intra-musculaire à raison d'une ampoule de 25 mg deux fois par semaine les lundi et vendredi. Le total variait entre 4 et 9 injections par malade (l'un d'eux en reçut 18).

Le traitement était arrêté quand la reprise de poids était jugée satisfaisante (il ne fut pas possible de peser tous les malades régulièrement à cause de leur état, mais ils le furent aussi souvent que possible, et toujours absolument nus, à l'occasion des séances de pansements ou de greffes.)

Chaque malade était bien sûr soumis à un régime hyperprotidique.

Régime variable selon l'acceptation des sujets aux appétits capricieux; caprices bien compréhensibles de la part de ce genre de malades. Cependant, une ration minimum de 150 à 200 gr de protides étaient exigés par le médecin traitant, qui laissait à la diététicienne la charge délicate de la faire accepter. Cet apport protidique était réalisé, d'une part par le régime ordinaire de l'Hôpital, d'autre part, par des bouillies protidiques d'appoint, confectionnées et variées chaque jour par la diététicienne.

chez les 17 malades étudiés qui reçurent du P.P.N.A.

	Brulé à %	Poids initial	Début du traitt en semaines après la brulure	Poids début traitement	Perte de poids	nbre d'injections reçues	Poids fin traitement	Gain total	Gain moyen hebdom.	Poids après la fin du traitement
DER... Jean	62 %	64	17	47	- 17	18	57,5	+ 10	1,100	
GRU... Ronald	60 %	74	4 1/2	54	- 16	9	60	+ 3	0,660	
MOHAMED	70 %	70	4	47	- 23	9	44	- 3		46 K 21 j après
CRA... Robert	60 %	60	7	45	- 15	13 6	47	+ 2	0,660	54 K 10 j. après
IDO... Jacques	45 %	70	7	41	- 29	18	55	+ 14	1,500	63 K 20 j. après
BIR... Gislain	40 %	75	5	49	- 26	9	53	+ 4	1,100	
CHEV... Jean	40 %	75	4	72	- 3	13	76	+ 4	0,570	
ENG... Gérard	40 %	70	3 1/2	53	- 17	9	54	+ 1	0,222	62 K 33 j. après
JOM... Augustin	40 %	68	8	56	- 12	8	62	+ 6	2	
SEBIL... Serge	30 %	84	8 1/2	71	- 13	9	80	+ 9	2	
GUIL... Serge	22 %	73	5	63	- 10	7	70	+ 7	2	69 K500 13j. après
GOU... Robert	20 %	81	3	72	- 9	7	69	- 3		
BES... Maurice	20 %	75	4	68	- 7	6	70	+ 2	0,666	
GAM... Claude	18 %	66	6	56	- 10	6	63	+ 7	2,300	67K500 16j. après
BEL... J.Claude	15 %	69	6	63,8	- 5,3	5	64	+ 0,5	0,160	
DUB... Raymond	15 %	65	6	60	- 5	4	61	+ 1	0,500	
PREV... Albert	10 %	76	4	68	- 8	6	71	+ 3	1	

COMPARAISON ENTRE QUELQUES COURBES DE POIDS DE SUJETS QUI RECURENT DU P.P.N.A. ET DE SUJETS QUI N'EN RECURENT PAS

Pour figurer la perte de poids, nous n'avons utilisé que le chiffre de poids initial avant la brûlure et le chiffre minimum atteint.

Pour figurer la reprise de poids nous avons utilisé tous les chiffres de pesée que nous possédons.

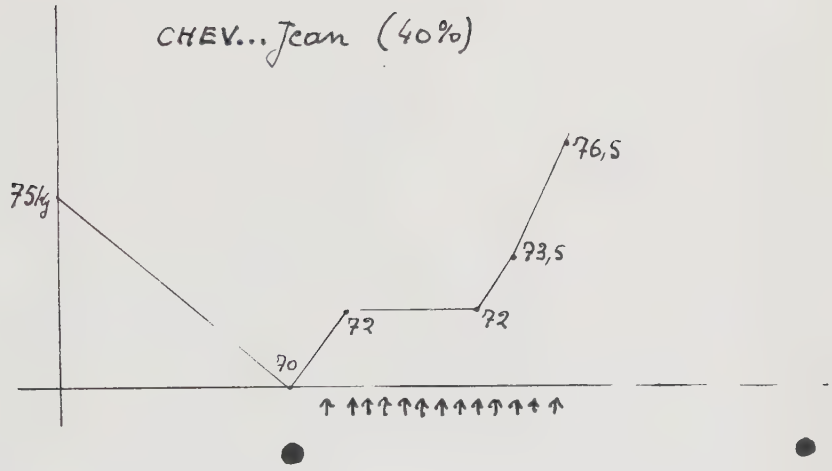
LEGENDE :

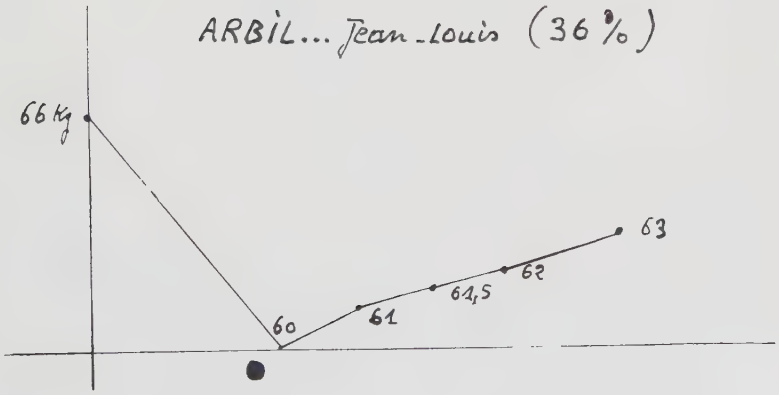
↑ figure une injection de 25 mg de PPNA

• figure une séance de greffe

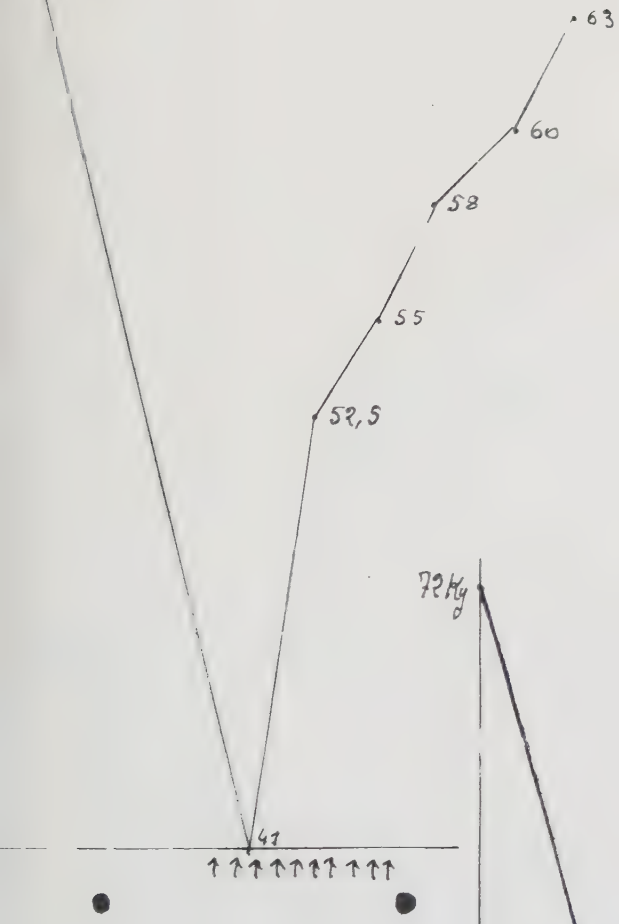
⟼ = une semaine

I = 1 K°

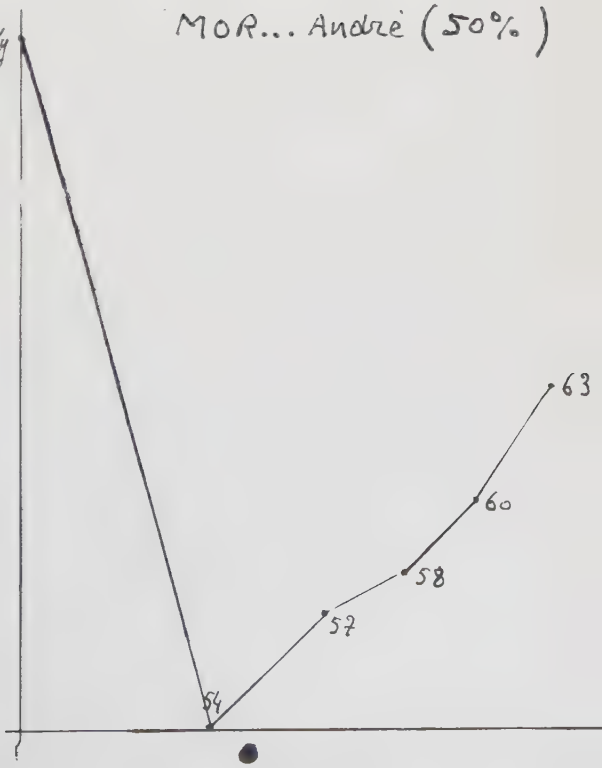

CHEV... Jean (40%)
75kg
70
72
72
73,5
76,5


ARBIL... Jean-Louis (36%)
66 kg
60
61
64,5
62
63

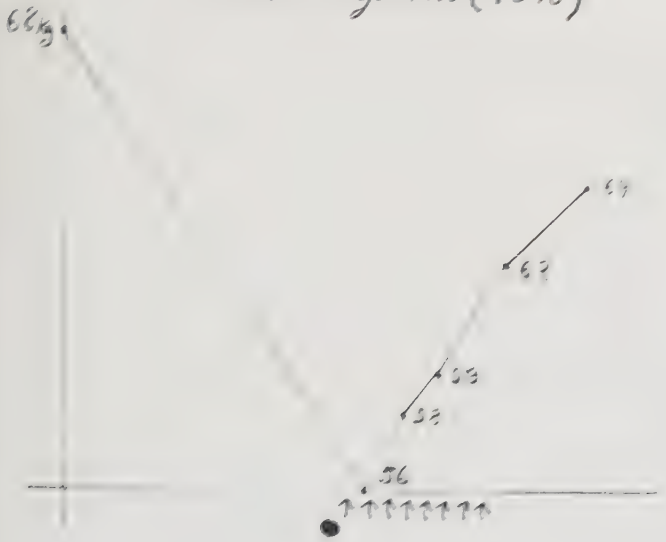
70 Kg IDO... Jacques (45%)



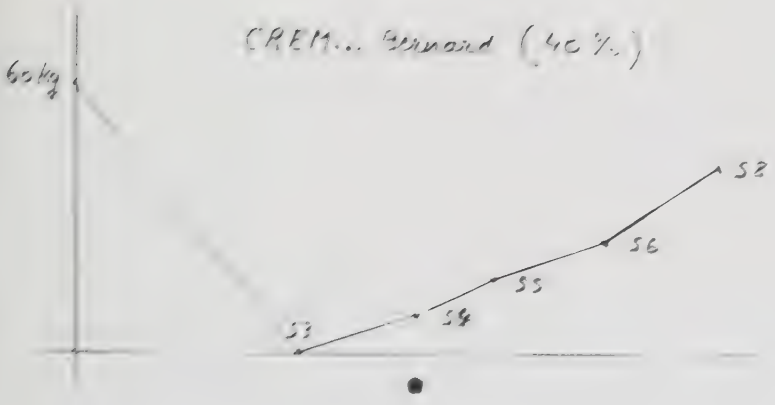
72 Kg MOR... André (50%)

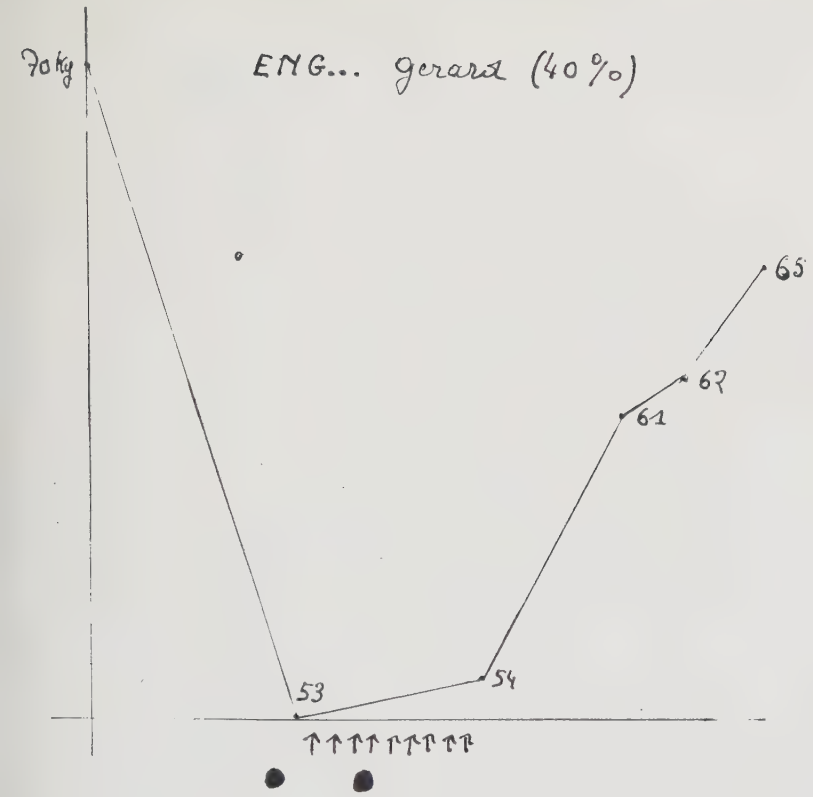


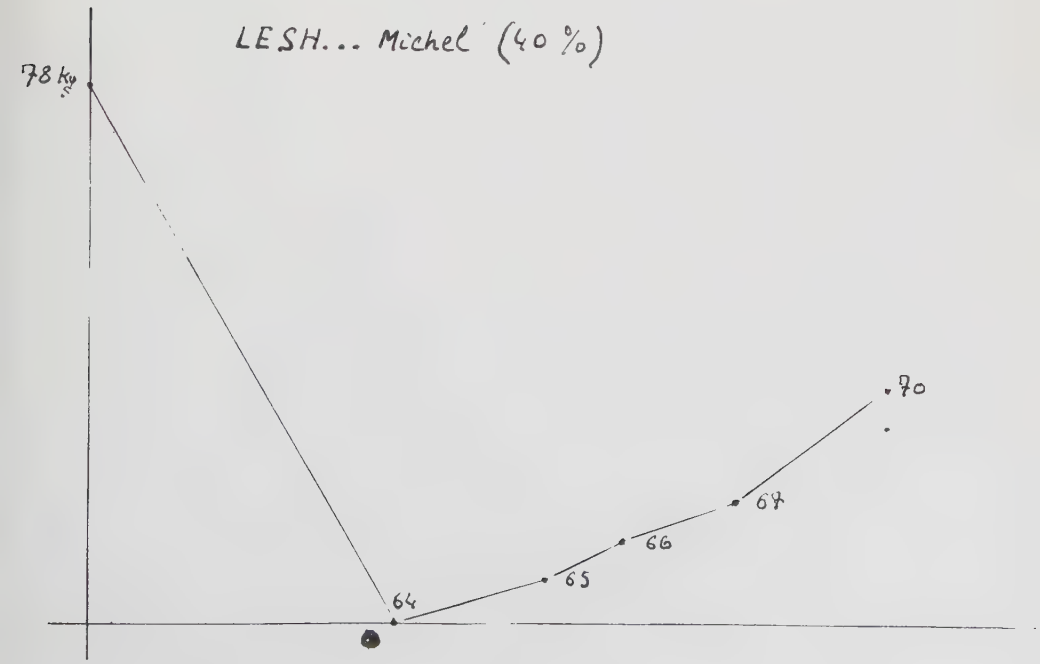
JCM... Augustin (40%)

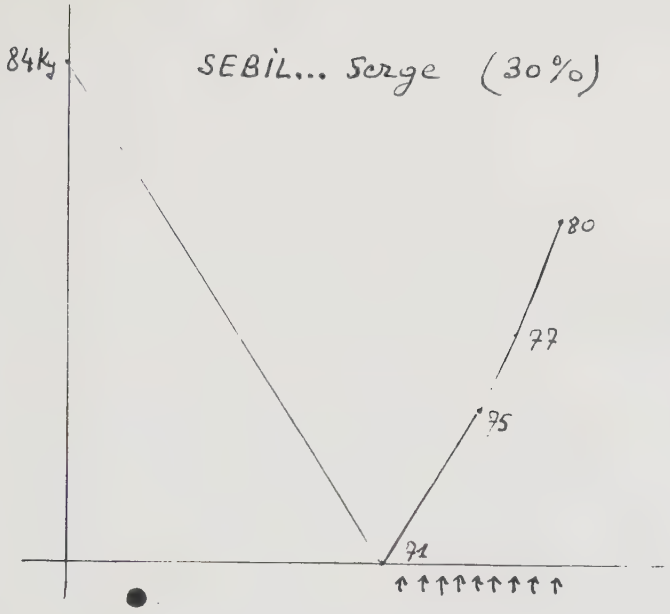


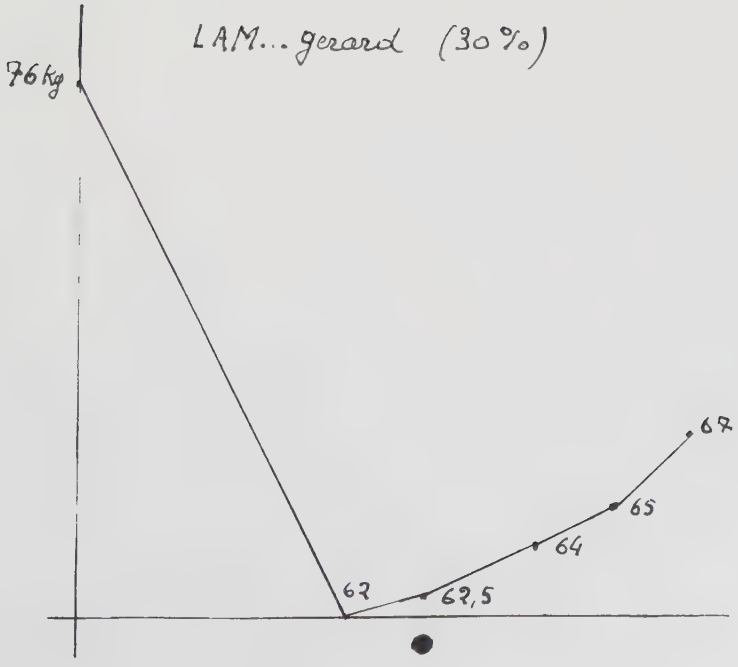
CREM... Bernard (40%)

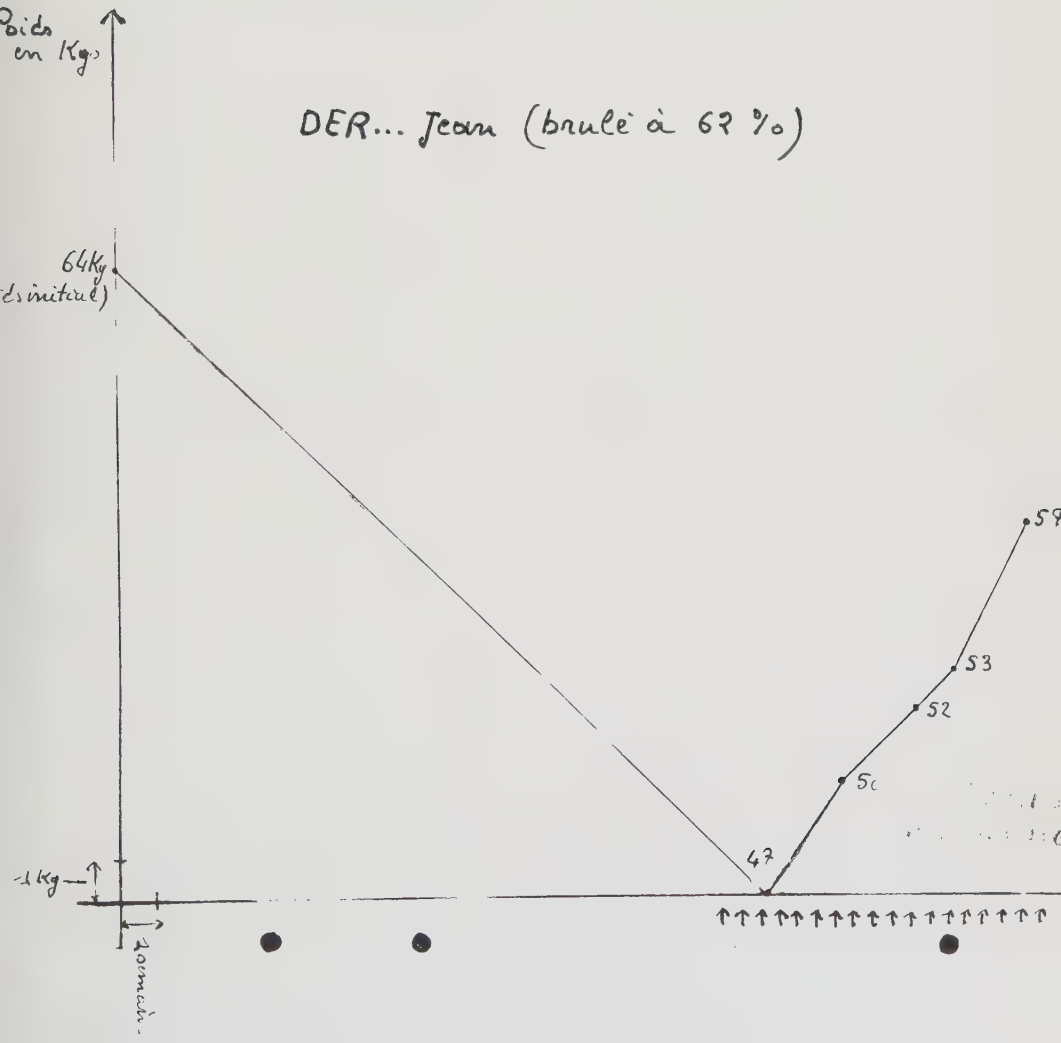



70kg
ENG... gerard (40%)
65
67
61
53
54


78kg
LESH... Michel (40%)
70
67
66
65
64


84kg
SEBIL... Serge (30%)
80
77
75
71


LAM... gerard (30%)
76kg
67
62,5
64
65
67


Poids en Kgs
DER... Jean (brulé à 62 %)
64Kg
(ds initial)
-1 Kg
1 semaine
47
50
52
53
59

Tableaux montrant l'évolution depuis le jour de la brûlure jusqu'à la fin du traitement au P.P.N.A.

1°- du poids en kg

2°- de la protidémie totale en grammes par litre

3°- de l'électrophorèse

4°- de l'urée sanguine en grammes par litre

5°- de l'urée urinaire en grammes par litre prélevé sur urine de 24 heures.

GRU... Ronald (60 %)

	Poids	Protides totaux	Alb. %	Globulines % α_1	α_2	β	γ	Urée sanguine	Urée urinaire
Brûlure 21.2.61	70								
23.2								0,65	34
25.2								0,35	40
7.3		62						0,27	29
22.3	57	65	54	4	12	8	22	0,30	25
Début PPNA									
24.3	54	64	48	5	11	14	22	0,27	14
7.4		79						0,22	11
14.4		80	57	5	8	12	21	0,18	13,5
Greffe 19.4		76	56	4	8	11	24	0,19	12
Fin PPNA									
29.4	60								

JOM... Augustin 40 %

	Poids	Protides totaux	Alb %	Globulines % α_1	$\alpha 2$	β	γ	Urée sanguine	Urée urinaire
Brûlure 18.8.60	68								
19.8									
21.9		25	53	5	8	14	20	0,35	27
Greffe 7.10									
Début PPNA 14.10	56								
20.10	58								
22.10		74						0,24	15
26.10	59								
Fin PPNA 7.11									
8.12	62								

GUIL... Serge 22 %

+ blessures associées

	Poids	Protides totaux	Alb %	Globulines % α1	α2	β	γ	Urée sanguine	Urée urinaire
Brûlure 23.2.61	73								
3.3.		55						0,53	26
14.3		65	48	9	13	11	19	0,30	30
22.3		64	47	9	13	13	18	0,37	19
28.3		66	53	5	8	12	22	0,39	20
Greffe 30.3	63								
Début PPNA 3.4									
5.4		64	54	4	12	12	18	0,22	18,5
12.4		70	58	6	8	9	19	0,25	20,5
16.4	68								
19.4		72						0,19	9,5
Fin PPNA 24.4	70								
7.5	69,5								

DUB... Raymond - 15 %
+ blessures associées

	Poids	Protides totaux	Alb %	Globulines % α1	α2	β	γ	Urée sanguine	Urée urinaire
Brûlure 25.2.61	65								
26.2		48	61	6	7	13	13	0,32	40
3.3		54						0,20	12
7.3		63						0,25	24
22.3		68	56	4	8	13	19	0,28	14
31.3	58,5								
Greffe 5.4		73	50	6	12	12	20	0,27	23
12.4		72	51	7	12	10	20	0,22	
Début PPNA 14.4									
19.4	60	79						0,30	18
Fin PPA 24.4	61								

BES... Maurice 20 %

+ blessures associées

	Poids	Protides totaux	Alb %	Globulines % α1	α2	β	γ	Urée sanguine	Urée urinaire
Brûlure 23.2.61	75								
25.2								0,27	
3.3		57	51	9	13	9	18	0,20	17
14.3		67						0,25	20
22.3		70	52	8	14	9	19	0,30	
Greffe 23.3	68								
Début PPNA 24.3									
5.4		74	55	4	9	13	19	0,25	11,5
Fin P.P.N.A. 10.4									
12.4	70							0,18	
18.4		73	59	4	12	11	14	0,20	14

INTERPRETATION DES RESULTATS

Sur 17 malades traités, 14 ont vu leur poids augmenter de façon considérable.

L'effet du traitement se fait le plus souvent sentir après la seconde injection.

Les moyennes hebdomadaires d'augmentation de poids, calculées pendant la durée du traitement sont souvent importantes.

- 4 malades ont repris 2 kg et plus par semaine;

- 4 ont repris de 1 kg à 1 kg,500;

- 5 de 500 à 700 g;

- 1 a repris 220 g par semaine.

Comparés aux brûlés précédemment traités dans le service par le seul régime hyperprotidique, ceux traités par le P.P.N.A. ont eu des reprises de poids bien plus importantes et bien plus rapides.

Parmi les trois malades chez lesquels le traitement est resté sans effet ou presque :

- un a cessé de maigrir, mais n'avait repris que 300 g. après la 5ème injection (2 semaines 1/2);

- un autre a continué de maigrir pendant le traitement mais 21 jours après il avait repris 2 kg.

- le troisième enfin a continué de maigrir pendant et après le traitement (7 injections : 4 semaines 1/2), sa reprise de poids n'a commencé

que beaucoup plus tard, après réalisation de la couverture cutanée comme il est classique de le voir chez les brûlés. Chez tous les malades on a noté un heureux effet sur le psychisme un sentiment de bien être, un accroissement de l'appétit, qui permit de faire mieux accepter le régime hyperprotidique.

Chez quelques uns de ces 17 malades, les examens de laboratoires qui contrôlent le métabolisme des protides ont été poursuivis pendant la période du traitement au P.P.N.A.

Nous avons pu constater :

- Une élévation de la protidémie totale au profit des albumines.

- Un abaissement de l'urée sanguine

- Un retour vers la normale du chiffre de l'urée urinaire.

Les greffes furent toujours pratiquées avec succès, mais nos observations et notre expérience ne nous permettent absolument pas de verser ces succès au profit du traitement anabolisant, comme ce fut fait par W.J. KROULIK dans sa publication au sujet des enfants brûlés de Chicago (voir plus haut).

Dans les cas que nous étudions, les greffes ne furent pratiquées que lorsque leur succès semblait devoir être assuré, d'une part par le bon état du socle, d'autre part par l'état général acceptable du sujet, comme il a été dit plus haut. Si bien que les greffes de nos malades se situent indifféremment, avant, pendant ou après le traitement au P.P.N.A. et qu'il ne nous est pas possible de conclure à ce sujet. Chez le brûlé, il faut attendre l'heure de la greffe, mais ne jamais commettre l'erreur de la laisser passer.

C O N C L U S I O N

Si le stade de choc (pendant les trois jours qui suivent la brûlure) ne pose plus aujourd'hui de problèmes thérapeutiques graves, les perturbations métaboliques que l'on observe au cours de la période suivante restent mystérieuses et impénétrables (DELEUZE), (6).

On assiste alors à une baisse de la protidémie une inversion du rapport albumine/globuline, une élévation de l'urée sanguine, une augmentation de l'urée urinaire, une perte importante de poids.

Chez un de nos malades, un essai de traitement au P.P.N.A. fut fait au décours de cette période, sans aucun résultat, il fut abandonné à la 4ème semaine.

Selon l'avis général on ne peut que se borner à une thérapeutique de substitution pour essayer de compenser au maximum l'important déficit d'azote, tout en contrôlant l'équilibre électrolytique qui reste très instable. On utilise :

- d'une part la voie endoveineuse avec les limites que cela impose et le problème que cela représente chez ces malades;

- d'autre part, la voie digestive, avec la prudence que nécessite l'intestin fragile de ces sujets et l'obstacle de leur inappétence presque totale.

La durée inéluctable de cette période de catabolisme varie avec chaque malade sans qu'on y puisse rien changer. Elle conduit le sujet à un état de dénutrition plus ou moins grave.

Cette période se termine selon nous, lorsque tout à coup le sujet manifeste spontanément son appétit.

C'est à ce moment, qu'en appoint au régime hyperprotidique, le traitement par le P.P.N.A. trouve sa place et prend toute son importance, en tant que facteur anabolisant, son action virilisante négligeable à dose thérapeutique permet son emploi sans inconvénient chez tous les sujets.

La proportion d'efficacité nous a paru intéressante.

EN RESUME

Notre impression est que les anabolisants ne changent rien à la période de catabolisme; vicissitude inéluctable de la maladie des brûlés. Pendant cette période, les sujets refusent toute suralimentation et le P.P.N.A. n'a pas empêché ce refus psychique et biologique et l'apport hyperprotidique que l'on voulait réaliser.

Par contre, dès que spontanément l'appétit des sujets se manifeste, dès que le malade entre en période anabolique, il semble bien que le P.P.N.A. accroisse et accélère les phénomènes d'anabolisme protidique et entraîne des reprises pondérales rapides et plus que satisfaisantes.

Vu, le Président de thèse, Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur J. BAUMANN Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

1 - ALBEAUX-FERNET, M. et coll.
Gazette Médicale de France, nº 13, 10 Juillet 1960 - Tome 76.

2 - BEKENY G. - KRAFT et S. LANG
Mag. Belorv. Arch. 8, 101 (1955).

3 - BLASIUS R. - KAFER et W. SEITZ
Klin. Wschr. 35, 308 (1957).

4 - BROECHNER-MORTENSEN A. - GJOERUP S. et J. HESS THAYSEN
Ugeskr Laeg, 120, 1494 (1958).

5 - CRISPELL, H.R. - W. PARSON et R. GAHAGAN
Metabolism 3, 78 (1954).

6 - DELEUZE R.
Acta de l'Institut d'Anesthesiologie, Tome IXn P. 77-89 (1960)

7 - DEMOL R. - M. THIERY et E. FRANCOIS-TERMONT
Brux. Med. 40, nº 12, 391, 412, (1960).

8 - FORSYTH BT.
J. Lab. Clin. Med. 43, 732, (1954).

9 - GJOERUP S. et J. HESS-THAYSEN
Lancet, Tome II, nº 7052, p. 886 - (1958).

Idem Ugeskr. Laeg. 120, 1499 (1959).

10 - GERBRANDY J. H.B.A. HELLENDOORN
Ned. T. GENEESK, 101, 1257 (1957).

11 - GRASSI B. et M.A. CAGIANELLI
Ann Ravasini 41, 22 (1958)

12 - HARTENBACH W.
Gazette des Hôpitaux de Paris nº 12, 459 (1958)

13 - Idem : Munch, Med, Wschr. 98, 1657 (1956)
" " " 100, 1776 (1958)

14 - Idem : Med, Klin. 53, 491 (1958)

15 - " " 54,1131 (1959)

16 - HERSHBERGER, L.G. SHIPLEY et R.K. MEYER
Proc. Soc. exp. Biol. 83, 175 (1953).

17 - HOLTKAMP, D.E. A.E. HEMING et L.F. MANSOR
J. Clin. Endocr. 15; 848 (1955).

18 - HUGUENARD P. et H. GODARD
Essais cliniques préliminaires avec le PPNA comme anabolisant protidique : Therapie 14, nº 4, 738-744 (1959)

19 - JONXIS J.H.P. et B.C. MAATS
Med. T. Geneesk, 101, 389 (1957).

20 - KALSBEEK F.
Ned. T. Geneesk, 101 - 1704 (1957).

21 - KOUMANS A.K.J.
Lancet 1958, I p. 1392.

22 - KOURIAS B.
Presse Médicale, 63, 1704 (1955).

23 - KYLE, L.H. W.P. WALSH et DOOLAN
Schweig, med. Wschr. 83, 1097 (1953).

24 - LAMBILLON J.
Brux. med. 37, 1476 (1957).

25 - Idem " 28, 817 (1958).

26 - LELONG M :

27 - LIEVRE J.A. et CAMUS J.P.

28 - NOWAKOWSKI H. et J. PARADA
Dtsch. med. Wschr., 83, 1421 (1958).

29 - OVERBEEK G.A. et J. DE VISSER
Acta Endocr. 24, 209 (1957) - Acta Endocr. 27, 415 (1958).

30 - PALMER-HOWARD R - E.C. REIFENSTEIN, C.L. COURTRIGHT et H.H. TURNER
J. Clin. Endocr. 13, 832 (1953).

31 - QUERIDO A. et coll. (réduction)
" Verdernigen der geneeskunst 1945-1948" - Universitaire Pers. Leyde (1949).

32 - RITTER F.
MUNCH, Med. Wschr, 100, 1113 (1958)

33 - SACCA M. et A. ROSSI
Aggiorn. pediat. 9, 726 (1958)

34 - SCHWARTZMANN J.
Arch. Pediatr. 71, 99, (1954).

35 - STEIN F, J VOSSEN, CH. Van YPERSELE
Anna. Endocr. 20, 3, 382 (1959).

36 - SZOLD F. et coll.
Lancet nº 7068, 368 (1959).

37 - Idem. Marg. Scherz. p. 150 (1959).

38 - TONI (DE) G.
Boll. Soc. ital. Biol. sper. 35, 110 (1959).

39 - UNGARI, C. et C. ROSSONI
Aggiorn. pediat. 9, 431 (1958).

40 - VAN OS, H. et J. DEMEULEMEESTER
Bull. Sciences Medic. Grand Duché Luxembourg nº 3 - 287 (1959).

41 - VAN WAYJEN R.G.A.
Ned. T. Geneesk, 103, 2635 (1959).

42 - id. " " 93, 111, 2048 (1954).

43 - VAN RYMENANT, M. et H. TAGNON
Acta Chirurgica Belgica, 14.5.58, supp. 1, 79

AGEMP
POLYCOPIE

8, rue Dante
PARIS-Ve

Telephone : ODÉon 58-90